



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 33 817.5

Anmeldetag: 25. Juli 2002

Anmelder/Inhaber: Aventis Pharma Deutschland GmbH,
Frankfurt am Main/DE

Bezeichnung: Substituierte Diarylheterocyclen, Verfahren zu ihrer
Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

IPC: C 07 C, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 6. März 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag



Joost

Beschreibung

- 5 Substituierte Diarylheterocyclen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

Die Erfindung betrifft substituierte Diarylheterocyclen sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

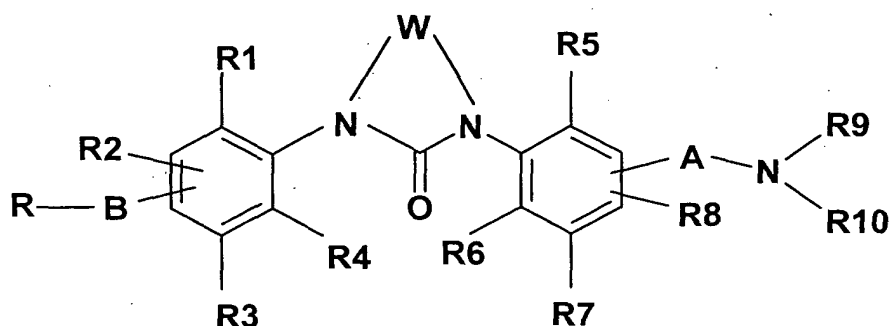
10

Es sind bereits den hier beschriebenen Diarylheterocyclen in ihrer Gesamtstruktur ähnliche Verbindungen mit pharmakologischer Wirkung im Stand der Technik beschrieben (wie zum Beispiel US006054590A).

- 15 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine Gewichtsreduktion bei Säugetieren bewirken und die zur Prävention und Behandlung von Obesitas geeignet sind.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,

20



worin bedeuten

- 25 R (C₁-C₈)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-
(C₁-C₄)-alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl;
3-12 gliedriger mono-, bi- oder spirobicyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und

der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, NO₂, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, N(R15)CO(C₁-C₆)-Alkyl oder COO-(C₁-C₆)-Alkyl tragen kann;

5

R11, R12, R13, R14, R15 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

B eine Bindung oder ein Linker der aus ein oder zwei Resten aus der Gruppe (C(R19)(R20))_i, C(OR21)(R22), O, N(R23), S, SO, SO₂, CO besteht;

10

i 0, 1, 2, 3;

R19, R20, R21, R22, R23 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl;

15

R1, R2, R3, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkyl, Aryl, O-(C₀-C₈)-Alkyl, S-Aryl, N(R24)(R25), SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R26)(R27), N(R28)CO(R29), N(R30)SO₂(R31), CO(R32);

20

R24, R25, R26, R27, R28, R30 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

25

R29, R31, R32 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl;

W -(CH₂)_n -, -CH=CH-, -CH=N-, -N=CH-;

30

n 2, 3, 4, 5;

R5, R6, R7, R8 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-

Cycloalkenyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, N(R33)(R34), SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R35)(R36), N(R37)CO(R38), N(R39)SO₂(R40), CO(R41),

5 ein 5-7-gliedriger Heterocyclus mit 1-4 Heteroatomen aus der Gruppe O, N und S;

R33, R34 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

10 oder R33 und R34 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, wobei im Falle des 6-Rings eine CH₂-Gruppe durch O oder S ersetzt sein kann;

R35, R36, R37, R39 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

15

R38, R40, R41 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl;

A eine Kette -(C(R42)(R43))_m -, in der 0-2 Glieder ersetzt sein können durch ein Element aus der Gruppe O, S, N(R44), CO, SO₂;

20

m 0, 1, 2, 3, 4, 5;

R42, R43, R44 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl;

25 R9, R10 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, -(CH₂)₀-R45, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, Aryloxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₈)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Alkynyl, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, -CO-(CH₂)₀-R45, CO-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, CO-Aryloxy-(C₁-C₄)-alkyl, CO-(C₂-C₈)-Alkenyl, CO-(C₂-C₈)-Alkynyl; oder R9 und R10 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono-, bi- oder spirobicyclischen Ring welcher ausser dem Stickstoffatom 0 bis 4 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das heterocyclische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂,

30

CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, oxo, CO(R46), CON(R47)(R48), Hydroxy, COO(R49), N(R50)CO(C₁-C₆)-Alkyl, N(R51)(R52) oder SO₂CH₃;

5 R46, R47, R48, R49, R50, R51, R52 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

o 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

10 R45 OH, CH(Aryl)₂, 3-12 gliedriger mono- oder bicyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, oxo, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, 15 N(R51)(R52), SO₂-CH₃ und COOH enthalten kann;

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

20

Können Reste oder Substituenten mehrfach in den Verbindungen der Formel I auftreten, wie zum Beispiel -(CH₂)_o -R45, so können sie alle unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben und gleich oder verschieden sein.

25

Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Racemate, enantiomerenangereicherten Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und Mischungen davon.

30

Die Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylreste in den Substituenten R, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13, R14, R15, R16, R17, R18, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R29, R30, R31, R32, R33, R34, R35, R36, R37, R38, R39, R40, R41, R42, R43, R44, R45, R46, R46, R47, R48, R49, R50, R51 und R52 können sowohl geradkettig, verzweigt oder optional halogeniert sein.

Unter dem Begriff "Aryl" wird eine Phenyl oder Naphthylgruppe verstanden.

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter-, Sulfon- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon-, Wein- und Trifluoressigsäure. Für medizinische Zwecke wird in besonders bevorzugter Weise das Chlorsalz verwendet. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

5

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel (I)" auf Verbindung(en) der Formel (I) wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

- 10 Die Menge einer Verbindung gemäß Formel (I), die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg
- 15 (typischerweise von 3 mg bis 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter,
- 20 enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg
- 25 enthalten. Im Falle pharmazeutisch verträglicher Salze beziehen sich die vorgenannten Gewichtsangaben auf das Gewicht der dem Salz zugrunde liegenden freien Verbindung. Zur Prophylaxe oder Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel (I) selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muß natürlich verträglich sein,
- 30 in dem Sinne, daß er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive

Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel (I). Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, daß die Bestandteile mit pharmakologisch

5 verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind,

10 wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel (I) abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magen-

15 saftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in

20 separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel (I) enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wäßrigen oder nicht-wäßrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt,

25 nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfaßt, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger

30 hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpreßt oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepreßte Tabletten können durch Tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat,

gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wässrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel (I), die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglycole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der

Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische

- 5 Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wäßrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration
- 10 beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

- 15 Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf den Fettstoffwechsel aus, insbesondere sind sie zur Gewichtsreduktion und nach erfolgter Gewichtsreduktion zum Erhalt eines reduzierten Gewichtes bei Säugetieren und als Anorektika geeignet. Die Verbindungen zeichnen sich durch ihre geringe Toxizität und ihre geringen Nebenwirkungen aus.
- 20 Die Verbindungen können allein oder in Kombination mit weiteren gewichtsreduzierenden oder anorektischen Wirkstoffen eingesetzt werden. Solche weiteren anorektischen Wirkstoffe werden z.B. in der Roten Liste, Kapitel 01 unter Abmagerungsmittel/Appetitzügler genannt und können auch solche Wirkstoffe beinhalten, die den Energieumsatz des Organismus erhöhen und damit zu einer
- 25 Gewichtsreduktion führen oder auch solche, welche den allgemeinen Metabolismus des Organismus so beeinflussen, dass eine erhöhte Kalorienzufuhr nicht zu einer Vergrößerung der Fettdepots und eine normale Kalorienzufuhr zu einer Verringerung der Fettdepots des Organismus führt. Die Verbindungen eignen sich zur Prophylaxe sowie insbesondere zur Behandlung von Übergewicht oder Obesitas. Die
- 30 Verbindungen eignen sich weiterhin zur Prophylaxe sowie insbesondere zur Behandlung von Typ II Diabetes, der Arteriosklerose sowie zur Normalisierung des Lipidstoffwechsels und zur Behandlung des Bluthochdrucks. Die Verbindungen wirken als MCH Antagonisten und eignen sich auch zur Behandlung von Störungen

des Empfindens und anderer psychiatrischen Indikationen, wie zum Beispiel Depressionen, Angstzuständen, Angstneurosen, Schizophrenie sowie zur Behandlung von Störungen assoziiert mit dem zirkadianen Rhythmus und zur Behandlung von Drogenmissbrauch.

5

Bei einem weiteren Aspekt der Erfindung können die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen verabreicht werden, die beispielsweise ausgewählt sind aus Antidiabetika, Antiadiposita, blutdrucksenkenden Wirkstoffen, Lipidsenkern und

10 Wirkstoffen zur Behandlung und/oder Prävention von Komplikationen, die von Diabetes verursacht werden oder mit Diabetes assoziiert sind.

Geeignete Antidiabetika umfassen Insuline, Amylin, GLP-1- und GLP-2-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

- 15 Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguanidine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Rezeptor-Antagonisten, GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Aktivatoren der Insulin
- 20 Rezeptor Kinase, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, z.B. Inhibitoren der Glycogenphosphorylase, Modulatoren der Glukoseaufnahme und Glukoseausscheidung, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, z.B. HMGCoA-
- 25 Reduktase-Inhibitoren, Inhibitoren des Cholesteroltransports/der Cholesterolaufnahme, Inhibitoren der Gallensäurerückresorption oder Inhibitoren des mikrosomalen Triglycerid-Transfer Proteins (MTP), Verbindungen, die die Nahrungsmiteinnahme verringern, PPAR- und RXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

- 30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glimepirid, Glipizid, Gliquidon, Glisoxepid, Glibornurid oder Gliclazid verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in
5 Kombination mit einem Biguanid wie z.B. Metformin verabreicht.

Bei wieder einer anderen Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem Meglitinid wie z.B. Repaglinid verabreicht.

Bei noch einer weiteren Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem Thiazolidindion wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon,
10 Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinylmethoxy)phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem α -Glukosidase-Inhibitor wie z.B. Miglitol oder Acarbose
15 verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glimepirid,
Glipizid, Gliclazid oder Repaglinid.

20 Bei noch einer anderen Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem antihyperlidämischen Wirkstoff oder einem antilipidämischen Wirkstoff wie z.B. Cholestyramin, Colestipol, Clofibrat, Fenofibrat, Gemfibrozil, Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Fluvastatin, Probucol, Ezetimibe oder Dextrothyroxin verabreicht.

25 Bei einer weiteren Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff,

Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem oder mehreren Antiadiposita oder appetitregulierenden Wirkstoffen verabreicht werden.

Solche Wirkstoffe können ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus CART-Agonisten, NPY-Antagonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Antagonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Sertonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, 5HT-Modulatoren, MAO-Hemmer, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, Modulatoren der Entkopplungsproteine 2 oder 3, Leptin-Agonisten, Dopamin-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, Antagonisten des Cannabinoid Rezeptors 1, Modulatoren des die Acylierung stimulierende Protein (ASP), PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren, hCNTF-Mimetika oder TR- β -Agonisten.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist das Antiadipositem Leptin oder modifiziertes Leptin.

Bei einer anderen Ausführungsform ist das Antiadipositem Dexamphetamin oder Amphetamin.

Bei einer anderen Ausführungsform ist das Antiadipositem Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer anderen Ausführungsform ist das Antiadipositem Sibutramin oder die mono- und bisdemethylierten Wirkmetabolite von Sibutramin.

Bei einer weiteren Ausführungsform ist das Antiadipositem Orlistat.

Bei einer anderen Ausführungsform ist das Antiadiposum Mazindol, Diethylpropion oder Phentermin.

Weiterhin können die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem oder mehreren antihypertensiven Wirkstoffen verabreicht werden. Beispiele für

- 5 antihypertensive Wirkstoffe sind Betablocker wie Alprenolol, Atenol, Timolol, Pindolol, Propanolol und Metoprolol, ACE (Angiotensin Converting Enzym)-Hemmer wie z.B. Benazepril, Captopril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Quinapril und Rampril, Calciumkanal-Blocker wie Nifedipin, Felodipin, Nicardipin, Isradipin, Nimodipin, Diltiazem und Verapamil, sowie Alphablocker wie Doxazosin, Urapidil, Prazosin und
- 10 Terazosin. Weiterhin kann verwiesen werden auf Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19. Auflage, Gennaro, Hrsg., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und

15 wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

Biologisches Prüfmodell:

- Die Prüfung der anorektischen Wirkung erfolgte an weiblichen NMRI Mäusen. Nach
- 20 17stündigem Futterentzug wurde über eine Schlundsonde das Testpräparat verabreicht. In Einzelhaltung und bei freiem Zugang zu Trinkwasser wurde den Tieren 30 Minuten nach Präparatgabe Kondensmilch angeboten. Der Kondensmilchverbrauch wurde halbstündlich 7 Stunden lang bestimmt und das Allgemeinbefinden der Tiere beobachtet. Der gemessene Milchverbrauch wurde mit
- 25 den Vehikel-behandelten Kontrolltieren verglichen.

Tabelle 1: Anorektische Wirkung, gemessen als Reduktion des kumulierten Milchkonsums behandelter im Vergleich zu Kontrolltieren.

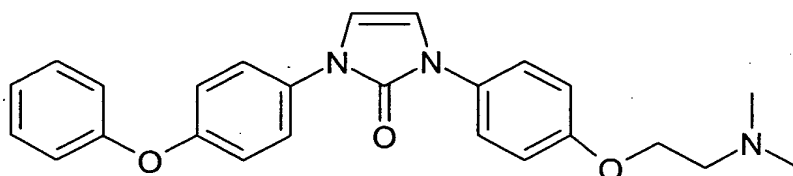
Beispiel	Orale Dosis [mg/kg]	Anzahl der Tiere / Kumulierter Milchkonsum der behandelten Tiere N / [mL]	Anzahl der Tiere / Kumulierter Milchkonsum der Kontrolltiere N / [mL]	Reduktion des kumulierten Milchkonsums in % der Kontrolle
Beispiel 1	30	5 / 1,7	5 / 4,1	58

Die nachfolgend aufgeführten Beispiele und Herstellungsmethoden dienen zur

- 5 Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken.

Beispiel 1

1-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on



10 1-(2,2-Dimethoxy-ethyl)-3-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-1-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff (0,33 g) wurde mit Trifluoressigsäure (5 mL) für 16 Stunden geschüttelt. Flüchtige Anteile wurden entfernt und der Rückstand in Dichlormethan (10 mL) aufgenommen und mit Natronlauge (0,1 N; 1 mL) gewaschen. Die wässrige

15 Phase wurde mit Dichlormethan (10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Eluent: Dichlormethan/Methanol 98:2 mit 1% v/v 7 N Ammoniaklösung in

Methanol). Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 415,50 ($C_{25}H_{25}N_3O_3$); MS (ESI): 416 ($[M+H]^+$).

1-(2,2-Dimethoxy-ethyl)-3-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-1-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff

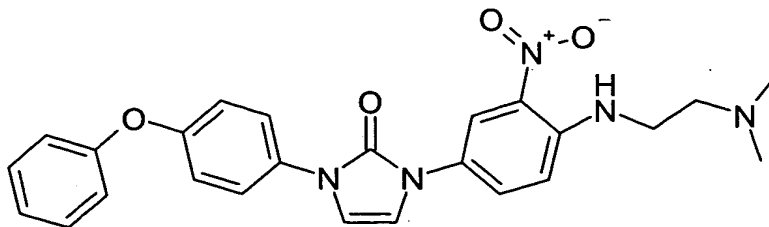
Eine Lösung von Triphosgen (178 mg) in Chloroform (1 mL) wurde zu einer Lösung von 4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilin (324 mg) in Chloroform (2 mL) und Pyridin (0,182 mL) bei 0 °C unter Stickstoff gegeben. Die Reaktion wurde dann bei Raumtemperatur für 30 Minuten geschüttelt. Die Lösung wurde dann zu einer Lösung von (2,2-Dimethoxy-ethyl)-(4-phenoxy-phenyl)-amin (410 mg) in Chloroform (2 mL) und Pyridin (0,182 mL) gegeben und für 3 Stunden bei 70 °C geschüttelt. Wasser (1 mL) wurde zugesetzt. Die Mischung wurde mit Dichlormethan (2 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden eingeeengt und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Eluent: Dichlormethan/Methanol 98:2 mit 1% v/v 7 N Ammoniaklösung in Methanol). Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 479,58 ($C_{27}H_{33}N_3O_5$); MS (ESI): 442 ($[M-OMe]^+$).

(2,2-Dimethoxy-ethyl)-(4-phenoxy-phenyl)-amin

Eine Lösung von 4-Phenoxyanilin (915 mg) in Dimethylformamid (5 mL) wurde mit Bromacetaldehyddimethylacetal (1,1 mL) und BEMP (1,9 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 16 Stunden bei 100 °C geschüttelt. Flüchtige Anteile wurden entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Eluent: Dichlormethan/Hexan 1:2, später 1:1 mit jeweils 1% v/v 7 N Ammoniaklösung in Methanol). Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 273,33 ($C_{16}H_{19}NO_3$); MS (ESI): 274 ($[M+H]^+$).

Beispiel 2

1-[4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-3-nitro-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydroimidazol-2-on



Eine Lösung von 1-(4-Fluor-3-nitro-phenyl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on (100 mg) in Dimethylformamid (2 mL) wurde mit 2-Dimethylamino-ethylamin (0,3 mL) und für 2 Stunden bei 70 °C geschüttelt. Flüchtige Anteile wurden entfernt und der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde getrocknet und eingeeengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 459,51 ($C_{25}H_{25}N_5O_4$); MS (ESI): 460 ($[M+H]^+$).

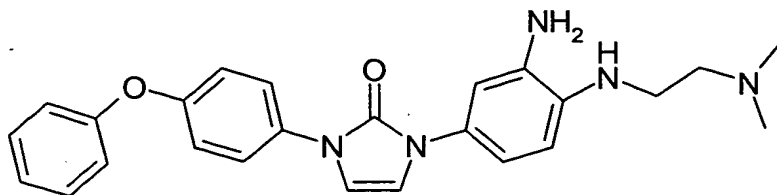
10 1-(4-Fluor-3-nitro-phenyl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on

Zu einer Lösung von (2,2-Dimethoxy-ethyl)-(4-phenoxy-phenyl)-amin (750 mg) in Chloroform (10 mL) wurde 4-Fluor-3-nitro-phenylisocyanat (0,45 mL) gegeben. Die Reaktion wurde für 2 Stunden bei 70 °C geschüttelt. Eine zweite Portion 4-Fluor-3-nitro-phenylisocyanat (0,45 mL) wurde zugesetzt. Nach 16 Stunden bei 70 °C wurden flüchtige Anteile entfernt und TFA (10 mL) zugesetzt. Nach 16 Stunden Schütteln wurden flüchtige Anteile entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Hexan 8:1) gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 391,36 ($C_{21}H_{14}FN_3O_4$); MS (ESI): 392 ($[M+H]^+$).

20

Beispiel 3

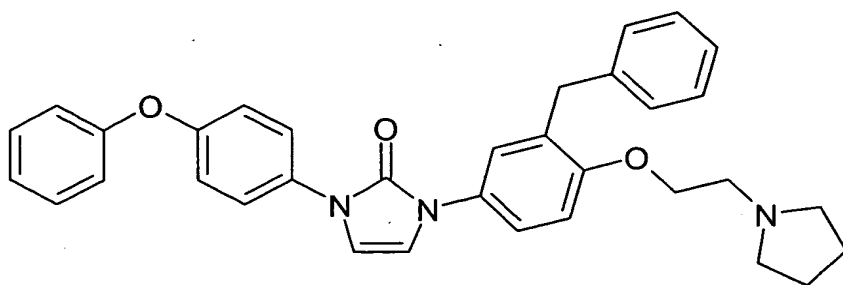
1-[3-Amino-4-(2-dimethylamino-ethylamino)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on



- 5 Eine Lösung von 1-[4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-3-nitro-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on (50 mg) in Dichlormethan (10 ml) und Eisessig (1 mL) wurde mit Zinkstaub (250 mg) versetzt. Nach 10 Minuten wurde von festen Anteilen abfiltriert und das Filtrat mit gesättigter Natriumcarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man
- 10 erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 429,53 ($C_{25}H_{27}N_5O_2$); MS (ESI): 430 ($[M+H]^+$).

Beispiel 4

- 15 1-[3-Benzyl-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on



- Eine Lösung von 1-[3-Benzyl-4-(2-brom-ethoxy)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on (60 mg) in Acetonitril (1 mL) wurde mit Pyrrolidin (0,2 mL) und Natriumiodid (5 mg) versetzt und für 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Die abgekühlte
- 20 Lösung wurde filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC

gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 531,66 ($C_{34}H_{33}N_3O_3$); MS (ESI): 532 ($[M+H]^+$) als Hydroformiat.

5 1-[3-Benzyl-4-(2-brom-ethoxy)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on

Eine Lösung von 1-(3-Benzyl-4-hydroxy-phenyl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on (233 mg) in 1,2-Dibromethan (1,7 mL) wurde mit Natronlauge (3 N, 0,6 mL) und Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (12 mg) versetzt. Die Mischung wurde für 2 Stunden auf 80 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan verdünnt und mit Natronlauge (1 N), Salzsäure (1 N) und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeeengt und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Eluent: Heptan/Ethylacetat 3:2) gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 541,45 ($C_{30}H_{25}N_2O_3$); MS (ESI): 541 ($[M+H]^+$).

15

1-(3-Benzyl-4-hydroxy-phenyl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on

Eine Lösung von 3-(4-Benzoyloxy-phenyl)-1-(2,2-dimethoxy-ethyl)-1-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff (498 mg) in Trifluoressigsäure (5 mL) wurde für 3 Tage stehen gelassen und dann mit gesättigter Natriumcarbonatlösung neutralisiert. Die Mischung wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeeengt und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Methanol 9:1) gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 434,50 ($C_{28}H_{22}N_2O_3$); MS (ESI): 435 ($[M+H]^+$). Als weiteres Produkt fiel 1-(4-hydroxy-phenyl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on an.

25

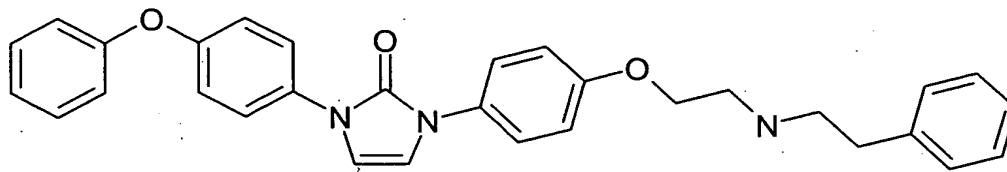
3-(4-Benzoyloxy-phenyl)-1-(2,2-dimethoxy-ethyl)-1-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff

Zu einer Lösung von Carbonyldiimidazol (162 mg) in Dimethylformamid (1 mL) wurde bei 0 °C eine Lösung von 4-Benzoyloxylanilin (199 mg) in Dimethylformamid (1 mL) getropft. Nach 10 Minuten Reaktionszeit bei 0 °C wurde noch 20 Minuten bei

Raumtemperatur reagieren gelassen. Dann wurde (2,2-Dimethoxy-ethyl)-(4-phenoxy-phenyl)-amin (273 mg) zugesetzt und für 1,5 Stunden auf 80 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 498,58 ($C_{30}H_{30}N_2O_5$); MS (ESI): 499 ($[M+H]^+$).

Beispiel 5

1-[4-(2-Phenethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on



Eine Lösung von 1-[4-(2-Brom-ethoxy)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on (50 mg) in Acetonitril (1 mL) wurde mit Phenethylamin (47 mg), Kaliumcarbonat (70 mg) und Natriumiodid (5 mg) versetzt und für 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Die abgekühlte Lösung wurde filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 491,60 ($C_{31}H_{29}N_3O_3$); MS (ESI): 492 ($[M+H]^+$) als Hydroformiat.

1-[4-(2-Brom-ethoxy)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on

Eine Lösung von 1-(4-Hydroxy-phenyl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on (4,7 g) in 1,2-Dibromethan (23,6 mL) wurde mit Natronlauge (3 N, 9,1 mL) und Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (232 mg) versetzt. Die Mischung wurde für 2 Stunden auf 75 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan verdünnt und mit Natronlauge (1 N), Salzsäure (1 N) und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat

getrocknet, eingeengt und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Methanol 9:1) gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 451,32 ($C_{23}H_{19}N_2O_3$); MS (ESI): 451 ($[M+H]^+$).

5 1-(4-Hydroxy-phenyl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on

Eine Lösung von 1-(4-Methoxy-phenyl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on (6,0 g) in Dichlormethan (75 mL) wurde bei 0 °C mit Bortribromid (2,5 mL) versetzt. Nach 3 Stunden wurde gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugesetzt und die organische Phase mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeengt und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Methanol 9:1) gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 344,37 ($C_{21}H_{16}N_2O_3$); MS (ESI): 345 ($[M+H]^+$).

15 1-(4-Methoxy-phenyl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on

Eine Lösung von 1-(2,2-Dimethoxy-ethyl)-3-(4-methoxy-phenyl)-1-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff (6,8 g) in Trifluoressigsäure (20 mL) wurde 16 Stunden stehen gelassen und dann mit gesättigter Natriumcarbonatlösung neutralisiert. Die Mischung wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 358,40 ($C_{22}H_{18}N_2O_3$); MS (ESI): 359 ($[M+H]^+$).

1-(2,2-Dimethoxy-ethyl)-3-(4-methoxy-phenyl)-1-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff

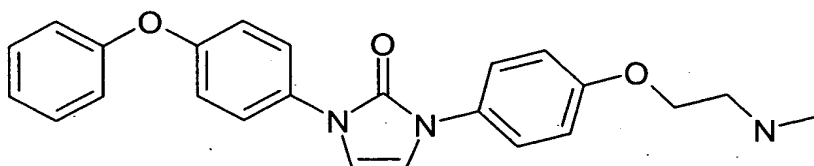
Zu einer Lösung von Carbonyldiimidazol (2,51 g) in Dimethylformamid (15 mL) wurde bei 0 °C eine Lösung von 4-Methoxyanilin (1,9 g) in Dimethylformamid (3 mL) getropft. Nach 15 Minuten Reaktionszeit bei 0 °C wurde noch 45 Minuten bei Raumtemperatur reagieren gelassen. Dann wurde (2,2-Dimethoxy-ethyl)-(4-phenoxy-phenyl)-amin (4,1 g) in Dimethylformamid (2 mL) zugesetzt und für 2 Stunden auf 80 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurden flüchtige Anteile entfernt und der

Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 422,49 ($C_{24}H_{26}N_2O_5$); MS (ESI): 423 ($[M+H]^+$).

5

Beispiel 6

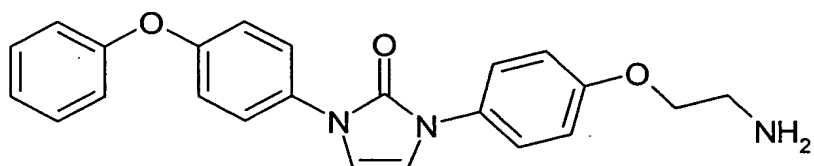
1-[4-(2-Methylamino-ethoxy)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on



- 10 Eine Lösung von 1-[4-(2-Brom-ethoxy)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on (50 mg) in Acetonitril (1 mL) wurde mit Methylamin (1 M in THF, 1 mL) und Natriumiodid (5 mg) und 24 Stunden stehen gelassen. Die Reaktionslösung wurde filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 401,47
- 15 ($C_{24}H_{23}N_3O_3$); MS (ESI): 402 ($[M+H]^+$) als Hydroformiat.

Beispiel 7

1-[4-(2-Amino-ethoxy)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on

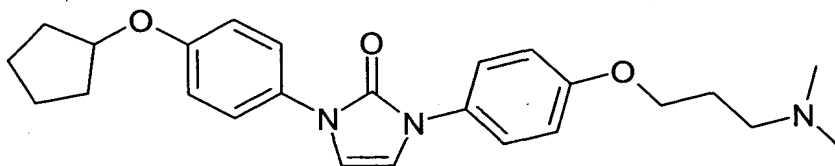


20

Eine Lösung von 1-[4-(2-Brom-ethoxy)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on (50 mg) in Acetonitril (1 mL) wurde mit Ammoniaklösung (1 mL) und Natriumiodid (5 mg) und 24 Stunden stehen gelassen. Nach wiederholter Zugabe der Ammoniaklösung wurde die Reaktion für 5 Stunden bei 40 °C gehalten. Die abgekühlte Reaktionslösung wurde filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 387,44 ($C_{24}H_{21}N_3O_3$); MS (ESI): 388 ($[M+H]^+$) als Hydroformiat.

Beispiel 8

1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-[4-(3-dimethylamino-propoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on



Ein Lösung von 4-(3-Dimethylamino-propoxy)-phenylamin (194 mg) in Dimethylformamid (5 mL) wurde bei 0 °C mit Carbonyldiimidazol (163 mg) versetzt. Nach 10 Minuten bei 0 °C und 30 Minuten bei Raumtemperatur wurde eine Lösung von (4-Cyclopentyloxy-phenyl)-(2,2-dimethoxy-ethyl)-amin (265 mg) in Dimethylformamid (1 mL) zugesetzt und die Mischung für 2 Stunden auf 80 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Trifluoressigsäure (1 mL) zugesetzt. Nach 72 Stunden wurde mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 421,54 ($C_{25}H_{31}N_3O_3$); MS (ESI): 422 ($[M+H]^+$) als Hydrotrifluoracetat.

4-(3-Dimethylamino-propoxy)-phenylamin

Eine Lösung von Dimethyl-[3-(4-nitro-phenoxy)-propyl]-amin (3,75 g) in Ethanol (75 mL) wurde unter Argon mit Palladium(II)hydroxid (20% auf Kohle; 0,4 g) versetzt.

Dann wurde Ameisensäure (4 mL) zugertopft wobei sich die Reaktionsmischung unter starker Gasentwicklung auf 60 °C erwärmte. Nach einer Reaktionszeit von 90

- 5 Minuten wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde zwischen Methyl-tert.-butylether und Natronlauge (2 N) verteilt. Die organische Phase wurde getrocknet und eingengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 194,28 ($C_{11}H_{18}N_2O$); MS (ESI): 195 ($[M+H]^+$).

10 Dimethyl-[3-(4-nitro-phenoxy)-propyl]-amin

Eine Mischung aus 4-Fluornitrobenzol (2,82 g), 3-Dimethylaminopropanol (2,48 g), pulverisiertes Kaliumhydroxid (1,35 g) und Aliquat 336 wurde für eine Stunde auf 85 °C erwärmt. Das abgekühlte Rohgemisch wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Eluent: Ethylacetat/Methanol 9:1 versetzt mit 1% v/v Triethylamin)

- 15 gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 224,26 ($C_{11}H_{16}N_2O_3$); MS (ESI): 225 ($[M+H]^+$).

(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-(2,2-dimethoxy-ethyl)-amin

Eine Suspension von 4-Cyclopentyloxy-phenylamin (8,86 g), Bromacetaldehyddimethylacetal (12,2 g), Kaliumcarbonat (13,8 g) und Dimethylformamid (100 mL) wurde für 5 Stunden auf 100 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde filtriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Eluent: Heptan/Ethylacetat 4:1) gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 265,36 ($C_{15}H_{23}NO_3$); MS (ESI): 266

- 25 ($[M+H]^+$).

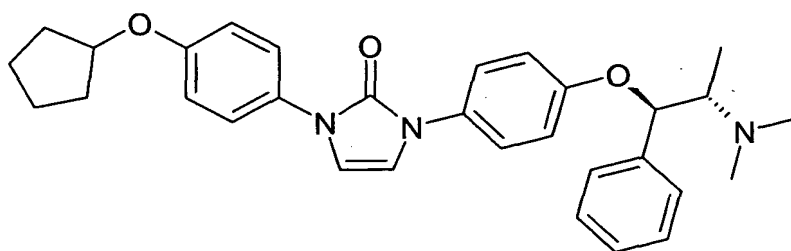
4-Cyclopentyloxy-phenylamin

Eine Lösung von 4-Aminophenol (10,9 g) in Dimethylformamid (150 mL) wurde portionsweise mit Natriumhydrid (50%ig in Öl; 4,8 g) versetzt. Nach 20 Minuten

wurde Cyclopentylbromid (14,9 g) zugetropft. Nach 2 Stunden bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an
 5 Kieselgel (Eluent: Heptan/Ethylacetat 3:1) gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 177,25 ($C_{11}H_{15}NO$); MS (ESI): 178 ($[M+H]^+$).

Beispiel 9

1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-[4-((1R,2S)-2-dimethylamino-1-phenyl-propoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on



Die Verbindung wurde hergestellt wie im Beispiel 8 beschrieben nur unter Verwendung von 4-((1R,2S)-2-Dimethylamino-1-phenyl-propoxy)-phenylamin. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 497,64 ($C_{31}H_{35}N_3O_3$); MS (ESI): 498 ($[M+H]^+$) als Hydrotrifluoracetat.
 15

4-((1R,2S)-2-Dimethylamino-1-phenyl-propoxy)-phenylamin

Die Verbindung wurde hergestellt wie im Beispiel 8 beschrieben nur unter Verwendung von (1R,2S)-Dimethyl-[1-methyl-2-(4-nitro-phenoxy)-2-phenyl-ethyl]-amin. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 270,38 ($C_{17}H_{22}N_2O$); MS
 20 (ESI): 271 ($[M+H]^+$).

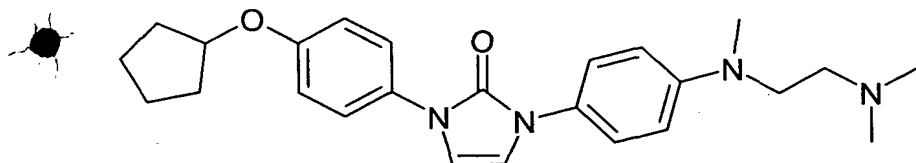
(1R,2S)-Dimethyl-[1-methyl-2-(4-nitro-phenoxy)-2-phenyl-ethyl]-amin

Die Verbindung wurde hergestellt wie im Beispiel 8 beschrieben nur unter Verwendung von (1R,2S)-Dimethyl-[1-methyl-2-hydroxy)-2-phenyl-ethyl]-amin. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 300,36 ($C_{17}H_{20}N_2O_3$); MS (ESI): 301 ($[M+H]^+$).

5

Beispiel 10

1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-{4-[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amino]-phenyl}-
10 1,3- dihydro-imidazol-2-on



Die Verbindung wurde hergestellt wie im Beispiel 8 beschrieben nur unter Verwendung von N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-benzene-1,4-diamin. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 420,56 ($C_{25}H_{32}N_4O_2$); MS (ESI): 421 ($[M+H]^+$) als Hydrotrifluoracetat.

15

N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-benzene-1,4-diamin

Die Verbindung wurde hergestellt durch Zinkstaubreduktion von N,N,N'-Trimethyl-N'-(4-nitro-phenyl)-ethan-1,2-diamin analog der Vorschrift im Beispiel 3. Man erhielt so
20 das Produkt mit dem Molekulargewicht 193,29 ($C_{11}H_{19}N_3$); MS (ESI): 194 ($[M+H]^+$).

20

N,N,N'-Trimethyl-N'-(4-nitro-phenyl)-ethane-1,2-diamin

Eine Mischung aus N,N,N'-Trimethyl-ethan-1,2-diamin (2,17 g), Kaliumcarbonat (3,0 g), 4-Nitro-fluorbenzol und Dimethylformamid (30 mL) wurde für 72 Stunden gerührt.

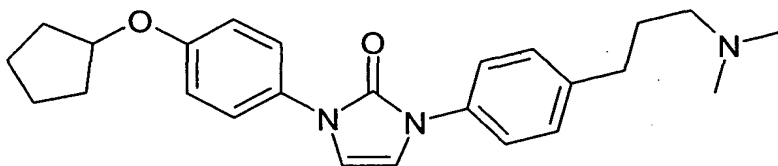
25

Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung

gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 223,28 ($C_{11}H_{17}N_3O_2$); MS (ESI): 224 ($[M+H]^+$).

5 Beispiel 11

1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-[4-(3-dimethylamino-propyl)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on



Die Verbindung wurde hergestellt wie im Beispiel 8 beschrieben nur unter

- 10 Verwendung von 4-(3-Dimethylamino-propyl)-phenylamin. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 405,54 ($C_{25}H_{31}N_3O_2$); MS (ESI): 406 ($[M+H]^+$) als Hydrotrifluoracetat.

4-(3-Dimethylamino-propyl)-phenylamin

- 15 Eine Lösung von 3-Dimethylamino-1-(4-nitro-phenyl)-propan-1-on (Hydrochlorid, 0,25 g) in Eisessig (10 mL) wurde mit konzentrierter Salzsäure auf pH 1 gestellt und unter Stickstoff mit Palladium(II)hydroxid (20% auf Kohle, 0,1 g) versetzt. Die Stickstoffatomsphäre wurde durch Wasserstoff ersetzt und die Suspension für 6 Stunden geschüttelt. Es wurde vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingeeengt.
- 20 Der Rückstand wurde zwischen gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Ethylacetat verteilt. Die wässrige Phase wurde mit Natronlauge auf pH >12 gestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet und eingeeengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 178,28 ($C_{11}H_{18}N_2$); MS (ESI): 179 ($[M+H]^+$).

3-Dimethylamino-1-(4-nitro-phenyl)-propan-1-on

Eine Mischung aus 4-Nitroacetophenon (1,0 g), N,N-Dimethylmethylenammoniumchlorid (0,56 g) und Acetonitril (10 mL) wurde für 4 Stunden auf 80 °C erhitzt und der nach dem Abkühlen ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 222,25

5 ($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$); MS (ESI): 223 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) als Hydrochlorid.

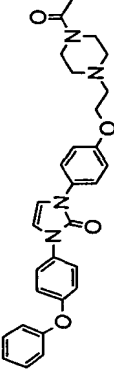
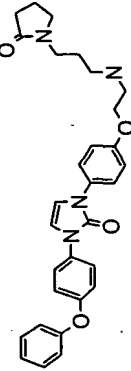
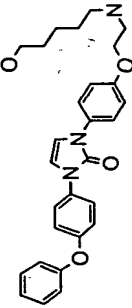
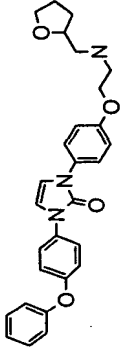
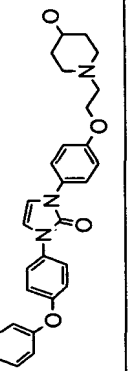
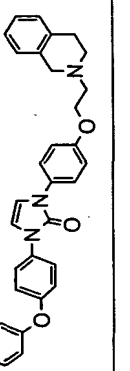
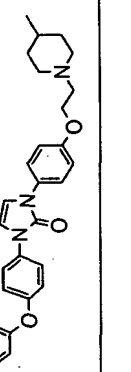
Beispiele 12 - 91

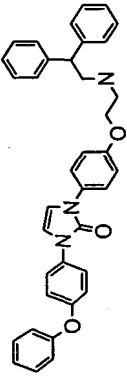
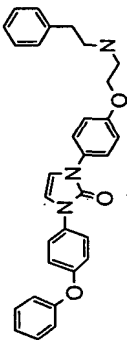
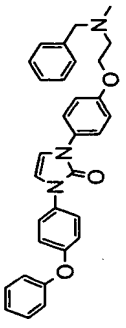
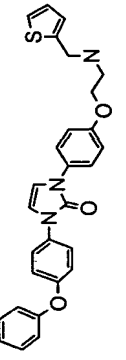
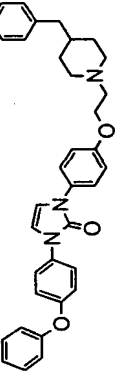
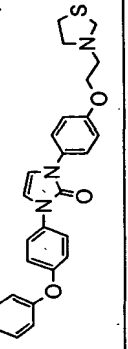
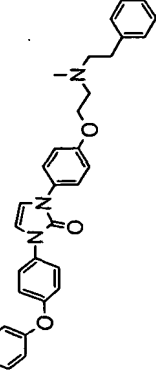
Weitere Beispiele, die wie im Beispiel 5 beschrieben nur unter Verwendung des entsprechenden Amins hergestellt wurden, sind in der Tabelle 2 zusammengefasst

Tabelle 2

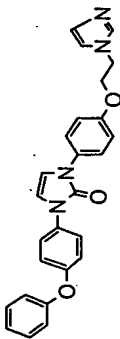
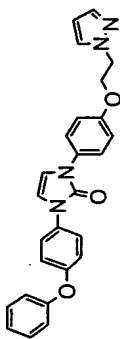
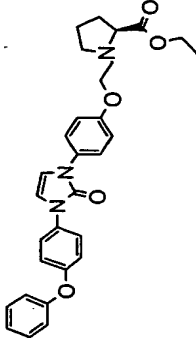
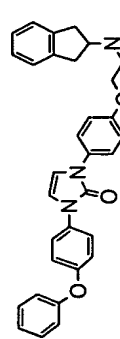
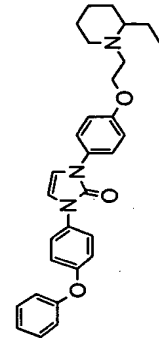
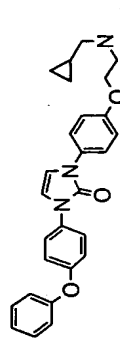
Bsp. No.	Name	Struktur	Summenformel	Molekulargewicht	[M+H] ⁺ ESI-MS
12	1-{4-[2-(2-Methoxy-ethylamino)-ethoxy]-phenyl}-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C26H27N3O4	445,52	446
13	1-(4-Phenoxy-phenyl)-3-{4-[2-((1S,5R)-1,3,3-trimethyl-6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-yl)-ethoxy]-phenyl}-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C33H37N3O3	523,68	524
14	1-(4-Phenoxy-phenyl)-3-[4-(2-thiomorpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C27H27N3O3S	473,60	474
15	1-(2-{4-[2-Oxo-3-(4-phenoxy-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-yl]-phenoxy}-ethyl)-piperidine-3-carbonsäurediethylamid		C33H38N4O4	554,70	555
16	1-{4-[2-(1,4-Dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C30H31N3O5	513,60	514
17	1-(4-{2-[Methyl-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-amino]-ethoxy}-phenyl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C31H30N4O3	506,61	507

18	1-(4-Phenoxy-phenyl)-3-{4-[2-(4-phenyl-butylamino)-ethoxy]-phenyl}-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C33H33N3O3	519,65	520
19	1-[4-[2-(Allyl-cyclopentyl-amino)-ethoxy]-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C31H33N3O3	495,63	496
20	1-[4-[2-(2-Phenoxy-ethylamino)-ethoxy]-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C31H29N3O4	507,59	508
21	1-[4-[2-(2-Cyclohex-1-enyl-ethylamino)-ethoxy]-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C31H33N3O3	495,63	496
22	1-(4-[2-[(1-Hydroxy-cyclohexylmethyl)-amino]-ethoxy]-phenyl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C30H33N3O4	499,62	500
23	(S)-3-(2-[4-[2-Oxo-3-(4-phenoxy-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-yl]-phenoxy]-ethylamino)-azepan-2-on		C29H30N4O4	498,59	499

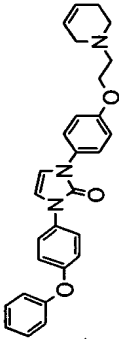
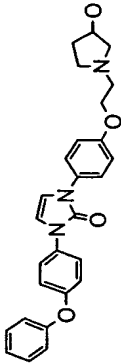
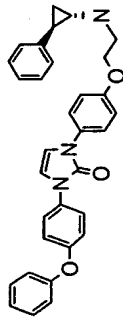
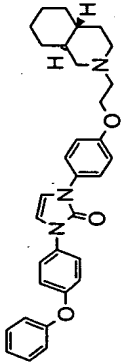
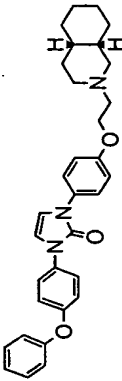
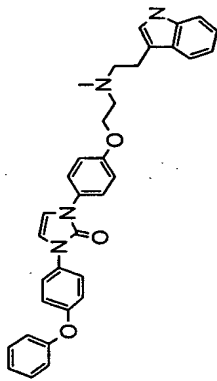
24	1-{4-[2-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C29H30N4O4	498,59	499
25	1-(4-[2-[3-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-propylamino]-ethoxy]-phenyl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C30H32N4O4	512,61	513
26	1-{4-[2-(5-Hydroxy-pentylamino)-ethoxy]-phenyl}-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C28H31N3O4	473,58	474
27	1-(4-Phenoxy-phenyl)-3-{4-[2-[(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-amino]-ethoxy]-phenyl}-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C28H29N3O4	471,56	472
28	1-{4-[2-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C28H29N3O4	471,56	472
29	1-{4-[2-(3,4-Dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C32H29N3O3	503,61	504
30	1-{4-[2-(4-Methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C29H31N3O3	469,59	470

31	1-{4-[2-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-ethoxy]-phenyl}-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C37H33N3O3	567,69	568
32	1-{4-(2-Phenethylamino-ethoxy)-phenyl}-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C31H29N3O3	491,60	492
33	1-{4-[2-(Benzyl-methyl-amino)-ethoxy]-phenyl}-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C31H29N3O3	491,60	492
34	1-(4-Phenoxy-phenyl)-3-{4-[2-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-ethoxy]-phenyl}-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C28H25N3O3S	483,59	484
35	1-{4-[2-(4-Benzyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C35H35N3O3	545,69	546
36	1-(4-Phenoxy-phenyl)-3-[4-(2-thiazolidin-3-yl-ethoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C26H25N3O3S	459,57	460
37	1-{4-[2-(Methyl-phenethyl-amino)-ethoxy]-phenyl}-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C32H31N3O3	505,62	506

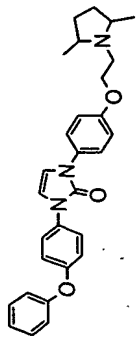
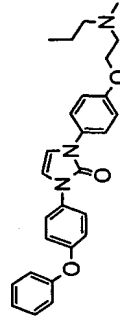
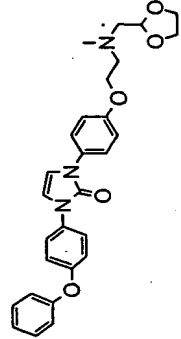
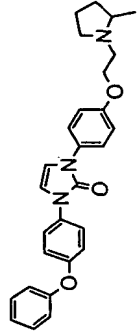
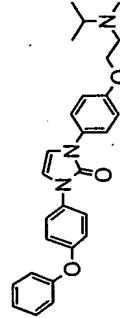
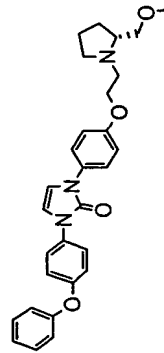
38	1-[4-(2-Cyclopropylamino-ethoxy)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C26H25N3O3	427,51	428
39	1-[4-(2-Cyclohexylamino-ethoxy)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C29H31N3O3	469,59	470
40	1-[4-(2-tert-Butylamino-ethoxy)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C27H29N3O3	443,55	444
41	1-(4-Phenoxy-phenyl)-3-{4-[2-(2-pyridin-4-yl-ethylamino)-ethoxy]-phenyl}-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C30H28N4O3	492,58	493
42	1-[4-(2-Isopropylamino-ethoxy)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C26H27N3O3	429,52	430
43	N-[1-(2-{4-[2-Oxo-3-(4-phenoxy-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-yl]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid		C29H30N4O4	498,59	499
44	1-{4-[2-(4-Hydroxy-4-phenyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C34H33N3O4	547,66	548

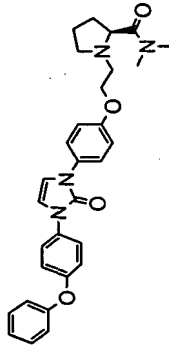
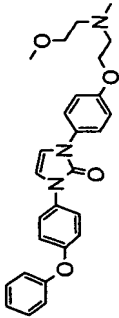
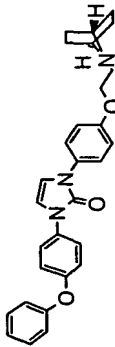
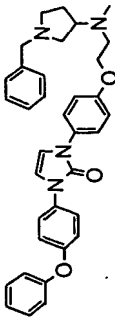
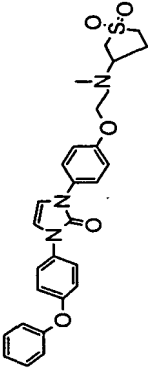
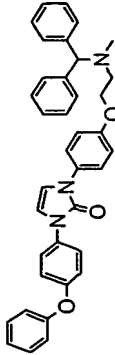
45	1-[4-(2-Imidazol-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C26H22N4O3	438,49	439
46	1-(4-Phenoxy-phenyl)-3-[4-(2-pyrazol-1-yl-ethoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C26H22N4O3	438,49	439
47	(S)-1-(2-{4-[2-Oxo-3-(4-phenoxy-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-yl]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidine-2-carbonsäureethylester	 Chiral	C30H31N3O5	513,60	514
48	1-[4-[2-(Indan-2-ylamino)-ethoxy]-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C32H29N3O3	503,61	504
49	1-[4-[2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C30H33N3O3	483,62	484
50	1-[4-[2-(Cyclopropylmethyl-amino)-ethoxy]-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C27H27N3O3	441,53	442

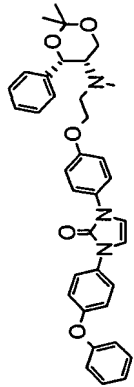
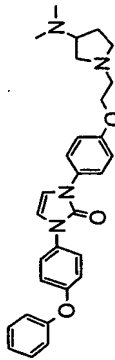
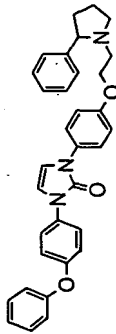
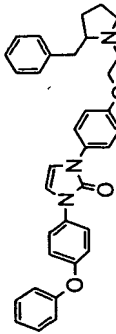
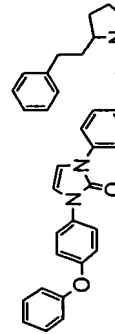
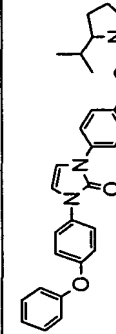
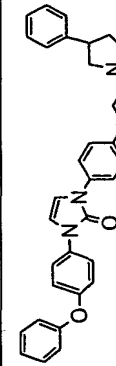
51	1-[4-[2-(Indan-1-ylamino)-ethoxy]-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C32H29N3O3	503,61	504
52	1-(4-Phenoxy-phenyl)-3-{4-[2-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C33H32N4O3	532,65	533
53	1-[4-[2-(4-Phenethyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C35H36N4O3	560,70	561
54	1-[4-(2-Benzoimidazol-1-yl)-ethoxy]-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C30H24N4O3	488,55	489
55	1-(4-[2-[2-(3-Methoxy-phenyl)-ethylamino]-ethoxy]-phenyl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C32H31N3O4	521,62	522
56	1-[4-[2-(2-Methyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl)-ethoxy]-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C27H26N4O3	454,53	455
57	1-[4-[2-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C29H32N4O3	484,60	485

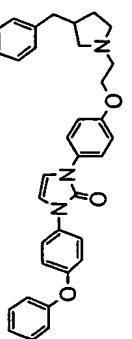
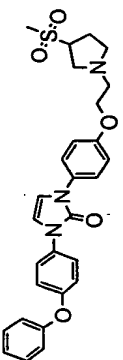
58	1-{4-[2-(3,6-Dihydro-2H-pyridin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C28H27N3O3	453,55	454
59	1-{4-[2-(3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C27H27N3O4	457,53	458
60	1-(4-Phenoxy-phenyl)-3-{4-[2-((1S,2R)-2-phenyl-cyclopropylamino)-ethoxy]-phenyl}-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C32H29N3O3	503,61	504
61	1-{4-[(4aR,8aS)-2-(Octahydro-isochinolin-2-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C32H35N3O3	509,65	510
62	1-{4-[(4aS,8aS)-2-(Octahydro-isochinolin-2-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C32H35N3O3	509,65	510
63	1-[4-(2-[[2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-methyl-amino]-ethoxy)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C34H32N4O3	544,66	545

64	1-(4-{2-[2-(2-Chlor-phenyl)-ethylamino]-ethoxy}-phenyl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C31H28CN3O3	526,04	526
65	1-(4-{2-[(5-Chlor-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-ethoxy}-phenyl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C28H24CN3O3 S	518,04	518
66	1-(4-[2-((1R,2R)-2-Benzoyloxycyclopentylamino)-ethoxy]-phenyl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C35H35N3O4	561,69	562
67	1-(4-[2-((S)-8-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-ethoxy]-phenyl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C34H33N3O4	547,66	548
68	1-(4-[2-(4-Benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C35H35N3O4	561,69	562
69	1-(4-[2-(5-Bromo-2,3-dihydroindol-1-yl)-ethoxy]-phenyl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C31H26BrN3O3	568,48	568
70	1-(4-[2-(5-Ethyl-2-methylpiperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C31H35N3O3	497,64	498

71	1-{4-[2-(2,5-Dimethyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C29H31N3O3	469,59	470
72	1-{4-[2-(Methyl-propyl-amino)-ethoxy]-phenyl}-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C27H29N3O3	443,55	444
73	1-{4-[2-([1,3]Dioxolan-2-ylmethyl-methyl-amino)-ethoxy]-phenyl}-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C28H29N3O5	487,56	488
74	1-{4-[2-(2-Methyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C28H29N3O3	455,56	456
75	1-{4-[2-(Isopropyl-methyl-amino)-ethoxy]-phenyl}-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C27H29N3O3	443,55	444
76	1-{4-[2-((R)-2-Methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on	Chiral 	C29H31N3O4	485,59	486

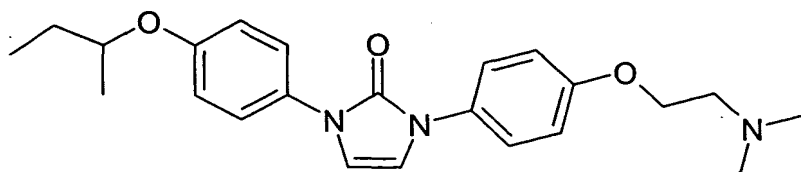
77	(S)-1-(2-{4-[2-Oxo-3-(4-phenoxy-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-yl]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidine-2-carbonsäuredimethylamid		C30H32N4O4	512,61	513
78	1-(4-{2-[(2-Methoxy-ethyl)-methyl-amino]-ethoxy}-phenyl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C27H29N3O4	459,55	460
79	1-[4-[2-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C29H29N3O3	467,57	468
80	1-(4-{2-[(1-Benzyl-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amino]-ethoxy}-phenyl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C35H36N4O3	560,70	561
81	1-(4-{2-[(1,1-Dioxo-tetrahydro-1lambda6-thiophen-3-yl)-methyl-amino]-ethoxy}-phenyl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C28H29N3O5S	519,62	520
82	1-(4-[2-(Benzhydryl-methyl-amino)-ethoxy]-phenyl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C37H33N3O3	567,69	568

83	1-(4-{2-[(4S,5S)-2,2-Dimethyl-4-phenyl-[1,3]dioxan-5-yl)-methyl-amino]-ethoxy}-phenyl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		Chiral	C36H37N3O5	591,71	592
84	1-[4-[2-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on			C29H32N4O3	484,60	485
85	1-(4-Phenoxy-phenyl)-3-{4-[2-(2-phenyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-1,3-dihydro-imidazol-2-on			C33H31N3O3	517,63	518
86	1-[4-[2-(2-Benzyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on			C34H33N3O3	531,66	532
87	1-[4-[2-(2-Phenethyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on			C35H35N3O3	545,69	546
88	1-[4-[2-(2-Isopropyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on			C30H33N3O3	483,62	484
89	1-(4-Phenoxy-phenyl)-3-{4-[2-(3-phenyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-1,3-dihydro-imidazol-2-on			C33H31N3O3	517,63	518

90	1-{4-[2-(3-Benzyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C34H33N3O3	531,66	532
91	1-{4-[2-(3-Methanesulfonyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C28H29N3O5S	519,62	520

Beispiel 92

1-(4-sec-Butoxy-phenyl)-3-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on



Eine Lösung von 1-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on (50 mg) in Propionitril (1 mL) wurde mit Cäsiumcarbonat (100 mg) und 2-Butylbromid (25 mg) versetzt und für 2 Stunden auf 80 °C erwärmt. Die Reaktionslösung wurde filtriert und der eingeeengt. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 395,51 ($C_{23}H_{29}N_3O_3$); MS (ESI): 396 ($[M+H]^+$) als Hydrotrifluoracetat.

1-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on

Eine Suspension aus 1-(4-Benzoyloxy-phenyl)-1-(2,2-dimethoxy-ethyl)-3-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-harnstoff (4,9 g), Palladium (10% auf Kohle, 1,0 g) und Ethanol (40 mL) wurde für 5 Stunden unter Wasserstoff gerührt. Es wurde vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wurde in Trifluoressigsäure (20 mL) aufgenommen und die Lösung für 48 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und eingeeengt. Der feste Rückstand wurde mit Acetonitril verrührt und das Produkt abfiltriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 339,40 ($C_{19}H_{21}N_3O_3$); MS (ESI): 340 ($[M+H]^+$).

1-(4-Benzoyloxy-phenyl)-1-(2,2-dimethoxy-ethyl)-3-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-harnstoff

Zu einer eisgekühlten Lösung von 4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenylamin (3,01 g) in Dimethylformamid (40 mL) wurde Carbonyldiimidazol (2,7 g) gegeben. Nach 30 Minuten wurde (4-Benzoyloxy-phenyl)-(2,2-dimethoxy-ethyl)-amin (4,8 g) zugesetzt und die Mischung für 30 Minuten auf 80 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden flüchtige Anteile entfernt und der Rückstand durch MPLC (Eluent: Heptan/Ethylacetat 9:1) gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 493,61 ($C_{28}H_{35}N_3O_5$); MS (ESI): 494 ($[M+H]^+$).

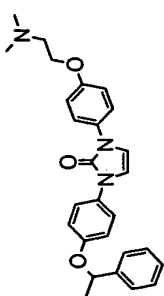
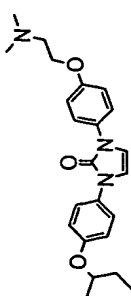
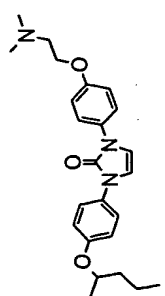
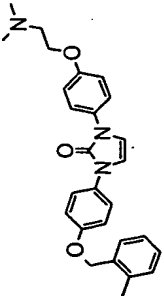
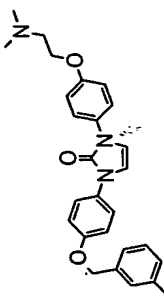
(4-Benzoyloxy-phenyl)-(2,2-dimethoxy-ethyl)-amin

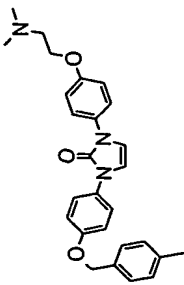
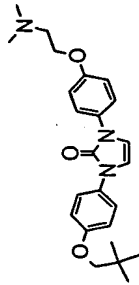
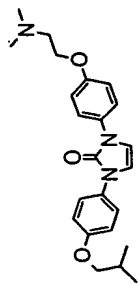
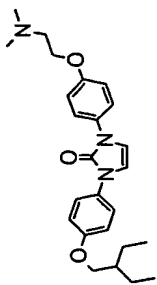
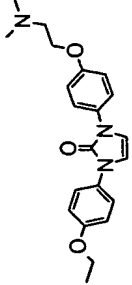
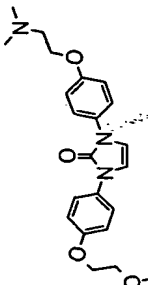
Eine Mischung aus 4-Benzoyloxyanilin (10 g), Bromacetaldehyddimethylacetal (12,2 g), Kaliumcarbonat (13,8 g) und Dimethylformamid (150 mL) wurde für 5 Stunden auf 100 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch MPLC (Eluent: Heptan/Ethylacetat 4:1) gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 287,36 ($C_{17}H_{21}NO_3$); MS (ESI): 288 ($[M+H]^+$).

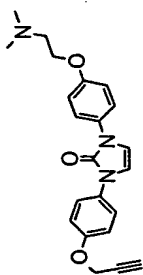
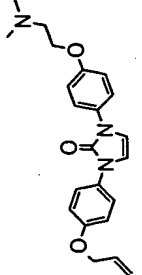
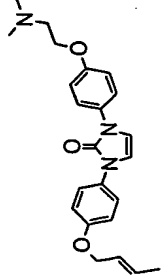
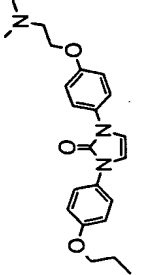
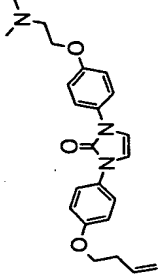
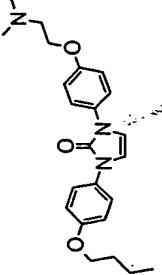
Beispiele 93 - 130

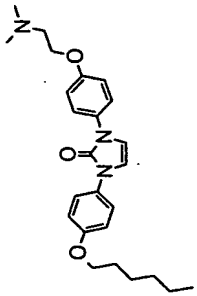
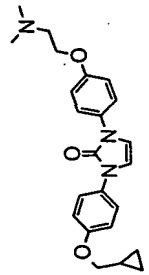
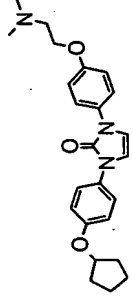
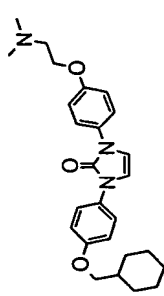
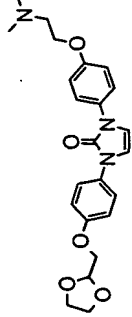
Weitere Beispiele, die wie im Beispiel 92 beschrieben unter Verwendung des entsprechenden Alkylbromids hergestellt wurden, sind in der Tabelle 3 zusammengefasst.

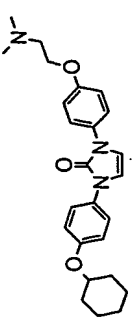
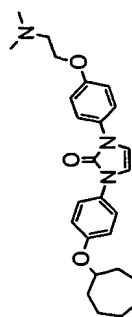
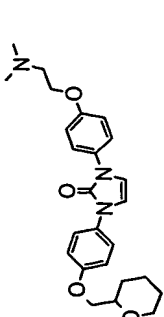
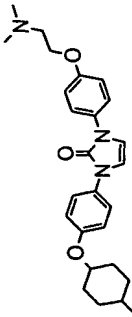
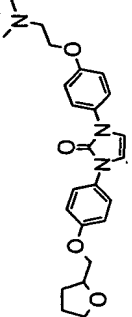
Tabelle 3

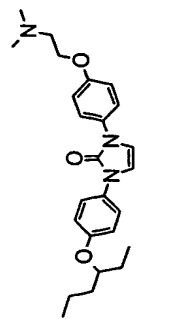
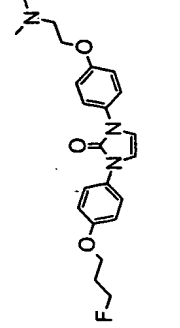
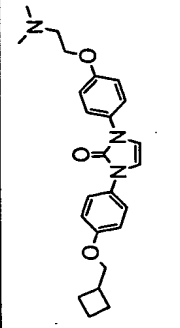
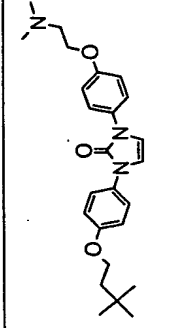
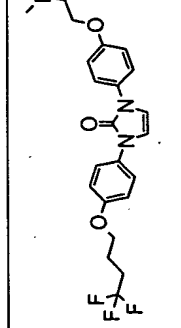
Bsp. No.	Struktur	Name	Summenformel	Molekulargewicht	[M+H] ⁺ ESI-MS
93		1-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)-phenyl]-3-[4-(1-phenylethoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on	C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₃	443,55	444
94		1-(4-sec-Butoxy-phenyl)-3-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on	C ₂₃ H ₂₉ N ₃ O ₃	395,51	396
95		1-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)-phenyl]-3-[4-(1-methyl-butoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on	C ₂₄ H ₃₁ N ₃ O ₃	409,53	410
96		1-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)-phenyl]-3-[4-(2-methyl-benzyloxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on	C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₃	443,55	444
97		1-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)-phenyl]-3-[4-(3-methyl-benzyloxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on	C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₃	443,55	444

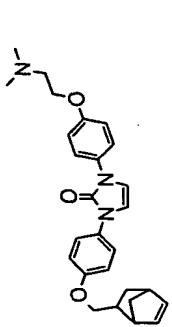
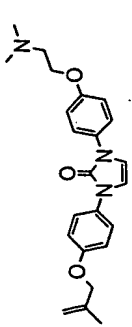
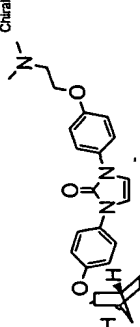
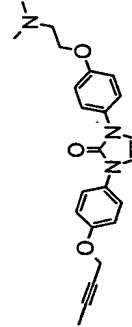
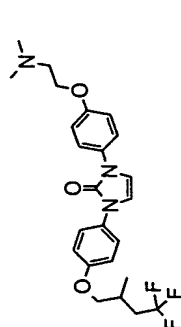
98		1-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)-phenyl]-3-[4-(4-methyl-benzyloxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on	C27H29N3O3	443,55	444
99		1-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)-phenyl]-3-[4-(2,2-dimethyl-propoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on	C24H31N3O3	409,53	410
100		1-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)-phenyl]-3-(4-isobutoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on	C23H29N3O3	395,51	396
101		1-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)-phenyl]-3-[4-(2-ethyl-butoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on	C25H33N3O3	423,56	424
102		1-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)-phenyl]-3-(4-ethoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on	C21H25N3O3	367,45	368
103		1-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)-phenyl]-3-[4-(2-methoxy-ethoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on	C22H27N3O4	397,48	398

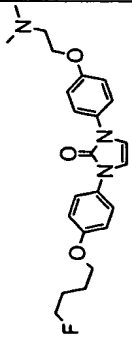
104		1-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)-phenyl]-3-(4-prop-2-inyloxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on	C22H23N3O3	377,45	378
105		1-(4-Allyloxy-phenyl)-3-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on	C22H25N3O3	379,46	380
106		1-{4-[(E)-But-2-enyl]oxy}-phenyl)-3-{4-[(2-dimethylaminoethyl)oxy]-phenyl}-1,3-dihydro-imidazol-2-on	C23H27N3O3	393,49	394
107		1-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)-phenyl]-3-(4-propoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on	C22H27N3O3	381,48	382
108		1-(4-But-3-enyloxy-phenyl)-3-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on	C23H27N3O3	393,49	394
109		1-(4-Butoxy-phenyl)-3-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on	C23H29N3O3	395,51	396

110		1-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)-phenyl]-3-(4-hexyloxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on	C25H33N3O3	423,56	424
111		1-(4-Cyclopropylmethoxy-phenyl)-3-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on	C23H27N3O3	393,49	394
112		1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on	C24H29N3O3	407,52	408
113		1-(4-Cyclohexylmethoxy-phenyl)-3-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on	C26H33N3O3	435,57	436
114		1-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)-phenyl]-3-[4-([1,3]dioxolan-2-ylmethoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on	C23H27N3O5	425,49	426

115		1-(4-Cyclohexyloxy-phenyl)-3-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-1,3-dihydroimidazol-2-on	C25H31N3O3	421,54	422
116		1-(4-Cycloheptyloxy-phenyl)-3-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-1,3-dihydroimidazol-2-on	C26H33N3O3	435,57	436
117		1-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-[4-(tetrahydro-pyran-2-ylmethoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on	C25H31N3O4	437,54	438
118		1-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-[4-(4-methyl-cyclohexyloxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on	C26H33N3O3	435,57	436
119		1-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-[4-(tetrahydro-furan-2-ylmethoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on	C24H29N3O4	423,52	424

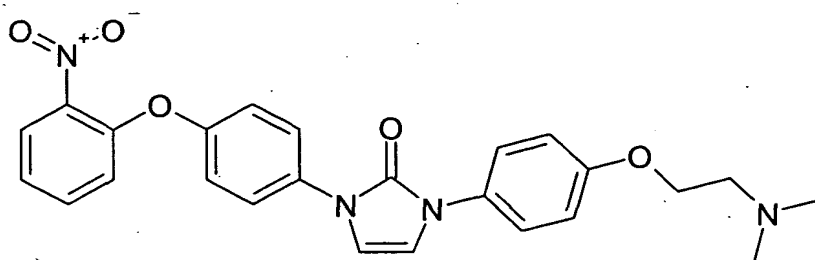
120		1-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)-phenyl]-3-[4-(1-ethyl-butoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on	C25H33N3O3	423,56	424
121		1-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)-phenyl]-3-[4-(3-fluor-propoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on	C22H26FN3O3	399,47	400
122		1-(4-Cyclobutylmethoxy-phenyl)-3-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on	C24H29N3O3	407,52	408
123		1-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)-phenyl]-3-[4-(3,3-dimethyl-butoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on	C25H33N3O3	423,56	424
124		1-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)-phenyl]-3-[4-(4,4,4-trifluor-butoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on	C23H26F3N3O3	449,48	450

125		1-[4-(Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ylmethoxy)-phenyl]-3-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on	C27H31N3O3	445,57	446
126		1-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-[4-(2-methyl-allyloxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on	C23H27N3O3	393,49	394
127		1-[4-((1S,2R,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-phenyl]-3-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on	C26H31N3O3	433,56	434
128		1-(4-But-2-inyloxy-phenyl)-3-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on	C23H25N3O3	391,47	392
129		1-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-[4-(4,4,4-trifluor-2-methyl-butoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on	C24H28F3N3O3	463,50	464

130		1-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)-phenyl]-3-[4-(4-fluor-butoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on	C ₂₃ H ₂₈ FN ₃ O ₃	413,50	414
-----	---	--	--	--------	-----

Beispiel 131

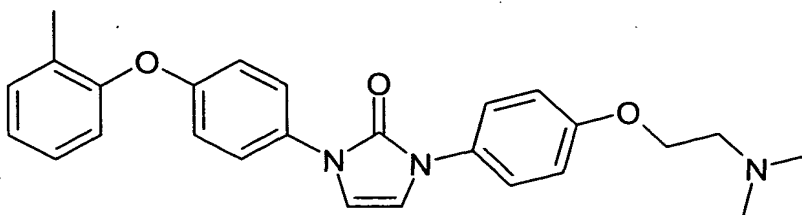
1-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-[4-(2-nitro-phenoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on



5. Zu einer Mischung von 1-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on (0,34 g), Aliquat 336 (0,04 g), Kaliumhydroxid (0,077g) und Toluol (10 mL) wurde 2-Nitrofluorbenzol (0,14 g) gegeben. Die Mischung wurde für 3 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der
- 10 Rückstand wurde durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 460,49 ($C_{25}H_{24}N_4O_5$); MS (ESI): 461 ($[M+H]^+$) als Hydrotrifluoracetat.

Beispiel 132

- 15 1-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-(4-o-tolyloxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on



- Zu einer Lösung von 4-o-Tolyloxy-phenylamin (50 mg) in Dimethylformamid (2 mL) wurde bei 0 °C Carbonyldiimidazol (40 mg) gegeben. Nach 30 Minuten wurde
- 20 (2,2-Dimethoxy-ethyl)-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-amin (67 mg)

zugesezt und die Mischung für 2 Stunden auf 80 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Trifluoressigsäure (0,5 mL) zugesezt und 72 Stunden stehen gelassen. Die Reaktionslösung wurde mit Ethylacetat verdünnt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 429,52 ($C_{26}H_{27}N_3O_3$); MS (ESI): 430 ($[M+H]^+$) als Hydrotrifluoracetat.

(2,2-Dimethoxy-ethyl)-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-amin

Eine Lösung von 4-(2,2-Dimethoxy-ethylamino)-phenol (4,3 g) in Dimethylformamid (25 mL) wurde mit Natriumhydrid (1,57 g) versetzt. Nach 30 Minuten wurde 2-Dimethylaminoethylchlorid (Hydrochlorid, 3,14 g) zugesezt. Nach 12 Stunden wurde die Reaktionslösung mit Ethylacetat verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch MPLC (Eluent: Dichlormethan/Methanol/Ammoniaklösung 95 : 4,9 : 0,1) gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 268,36 ($C_{14}H_{24}N_2O_3$); MS (ESI): 269 ($[M+H]^+$).

4-(2,2-Dimethoxy-ethylamino)-phenol

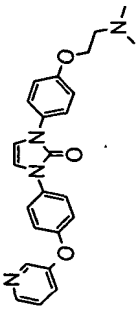
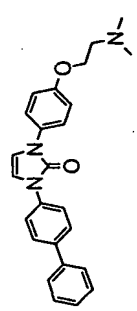
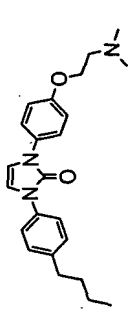
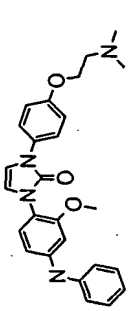
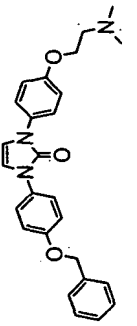
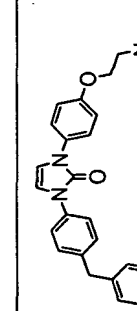
Eine Lösung von (4-Benzoyloxy-phenyl)-(2,2-dimethoxy-ethyl)-amin (3,5 g) in Ethanol (50 mL) wurde unter Stickstoff mit Palladium(II)hydroxid (20% auf Kohle, 0,5 g) versetzt. Die Stickstoffatmosphäre wurde durch Wasserstoff ausgetauscht und die Mischung für 3 Stunden geschüttelt. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Das Rohprodukt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

25

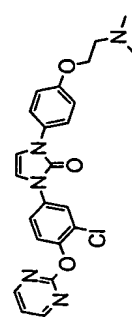
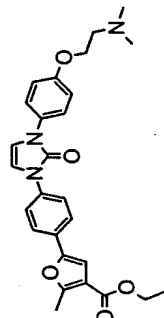
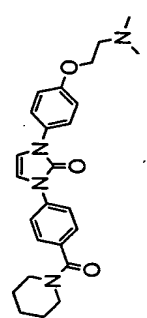
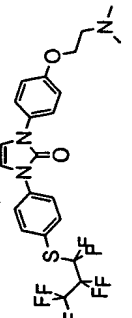
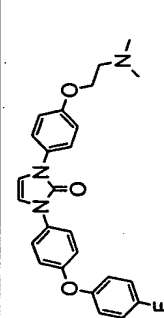
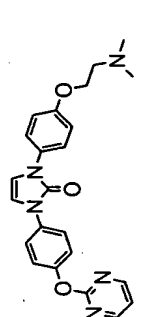
Weitere Beispiele, die wie im Beispiel 132 beschrieben unter Verwendung des entsprechenden Anilins hergestellt wurden, sind in der Tabelle 4 zusammengefasst.

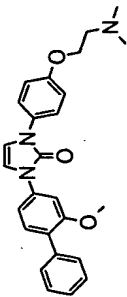
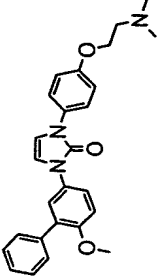
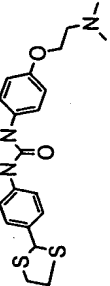
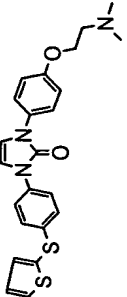
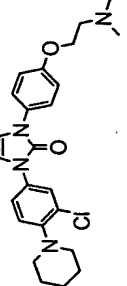
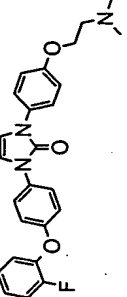
Tabelle 4

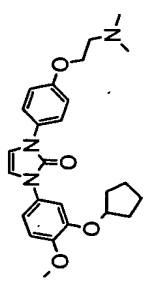
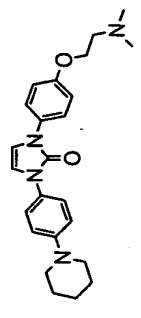
Bsp. No.	Name	Struktur	Summenformel	Molekulargewicht	[M+H] ⁺ ESI
133	1-[4-(2-Chlor-phenoxy)-phenyl]-3-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C25H24ClN3O3	449,94	450
134	1-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-[4-(2-methoxy-phenoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C26H27N3O4	445,52	446
135	1-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-(4-m-tolyl-oxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C26H27N3O3	429,52	430
136	1-[4-(3-Chlor-phenoxy)-phenyl]-3-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C25H24ClN3O3	449,94	450
137	1-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-[4-(3-methoxy-phenoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C26H27N3O4	445,52	446

138	1-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-[4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C24H24N4O3	416,48	417
139	1-Biphenyl-4-yl-3-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C25H25N3O2	399,50	400
140	1-(4-Butyl-phenyl)-3-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C23H29N3O2	379,51	380
141	1-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-(2-methoxy-4-phenylamino-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C26H28N4O3	444,54	445
142	1-(4-Benzoyloxy-phenyl)-3-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C26H27N3O3	429,52	430
143	1-(4-Benzyl-phenyl)-3-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C26H27N3O2	413,52	414

144	1-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-(4-pyridin-4-ylmethyl-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C25H26N4O2	414,51	415
145	1-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-(4-p-toloxo-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C26H27N3O3	429,52	430
146	1-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-(4-phenylsulfanyl-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C25H25N3O2S	431,56	432
147	1-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-[4-(3-trifluormethyl-phenoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C26H24F3N3O3	483,49	484
148	1-(4-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C24H31N3O2	393,53	394
149	4'-[3-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl]-biphenyl-4-carbonitrile		C26H24N4O2	424,51	425

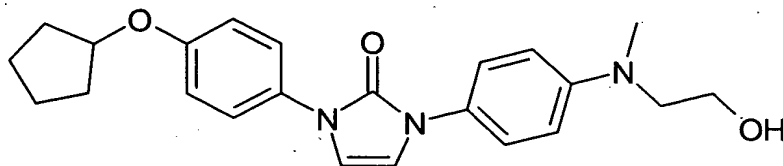
150	1-[3-Chlor-4-(pyrimidin-2-yloxy)-phenyl]-3-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C23H22ClN5O3	451,92	452
151	5-(4-{3-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl}-phenyl)-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester		C27H29N3O5	475,55	476
152	1-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-[4-(piperidine-1-carbonyl)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C25H30N4O3	434,54	435
153	1-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-(4-heptafluoropropylsulfanyl-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C22H20F7N3O2S	523,48	524
154	1-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-[4-(4-fluoro-phenoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C25H24FN3O3	433,49	434
155	1-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-[4-(pyrimidin-2-yloxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C23H23N5O3	417,47	418

156	1-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-(2-methoxy-biphenyl-4-yl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C26H27N3O3	429,52	430
157	1-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-(6-methoxy-biphenyl-3-yl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C26H27N3O3	429,52	430
158	1-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-(4-[1,3]dithiolan-2-yl-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C22H25N3O2S2	427,59	428
159	1-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-[4-(thiophen-2-ylsulfanyl)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C23H23N3O2S2	437,59	438
160	1-(3-Chlor-4-piperidin-1-yl-phenyl)-3-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C24H29ClN4O2	440,98	441
161	1-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-[4-(2-fluor-phenoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C25H24FN3O3	433,49	434

162	1-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-phenyl)-3-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-phenyl]-1,3-dihydroimidazol-2-on		C25H31N3O4	437,54	438
163	1-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-(4-piperidin-1-yl-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on		C24H30N4O2	406,53	407

Beispiel 164

1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-{4-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-amino]-phenyl}-1,3-dihydro-imidazol-2-on



5

Eine Lösung von 1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-1-(2,2-dimethoxy-ethyl)-3-{4-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-amino]-phenyl}-harnstoff (0,4 g) in Dimethylformamid (6 mL) wurde mit Trifluoressigsäure (2 mL) versetzt und für 48 Stunden stehen gelassen. Die Mischung wurde mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und Natriumcarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 393,49 ($C_{23}H_{27}N_3O_3$); MS (ESI): 394 ($[M+H]^+$).

10

15 1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-1-(2,2-dimethoxy-ethyl)-3-{4-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-amino]-phenyl}-harnstoff

20

Nach der in Beispiel 4 gegebenen Vorschrift wurde 2-[(4-Amino-phenyl)-methyl-amino]-ethanol mit Carbonyldiimidazol und (4-Cyclopentyloxy-phenyl)-(2,2-dimethoxy-ethyl)-amin umgesetzt. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Eluent: Ethylacetat) gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 457,57 ($C_{25}H_{35}N_3O_5$); MS (ESI): 458 ($[M+H]^+$).

2-[(4-Amino-phenyl)-methyl-amino]-ethanol

Eine Lösung von 2-[Methyl-(4-nitro-phenyl)-amino]-ethanol (6 g) in Methanol (100 mL) wurde unter Stickstoff mit Palladium (10% auf Kohle, 1 g) versetzt. Die Stickstoffatmosphäre wurde durch Wasserstoff ausgetauscht und die Mischung für 4 Stunden geschüttelt. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat eingengt.

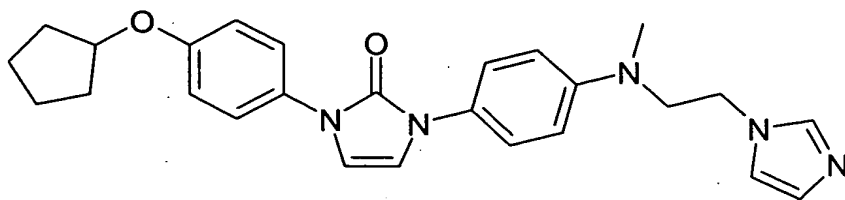
- 5 Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 166,22 ($C_9H_{14}N_2O$); MS (ESI): 167 ($[M+H]^+$).

2-[Methyl-(4-nitro-phenyl)-amino]-ethanol

- 10 Eine Mischung aus 4-Fluornitrobenzol (20 g) und 2-Methylaminoethanol (56 mL) wurde für 12 Stunden stehen gelassen und dann mit Ethylacetat verdünnt. Es wurde mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und eingengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 196,21 ($C_9H_{12}N_2O_3$); MS (ESI): 197 ($[M+H]^+$).

15 Beispiel 165

1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-{4-[(2-imidazol-1-yl-ethyl)-methyl-amino]-phenyl}-1,3-dihydro-imidazol-2-on

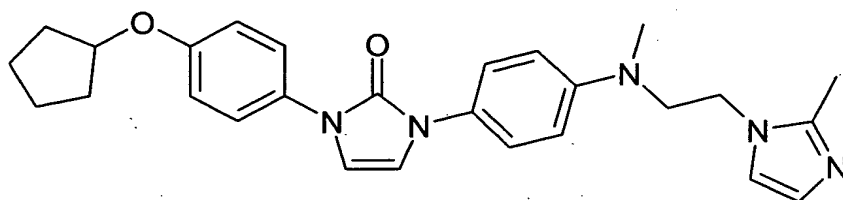


- 20 Eine Lösung von 1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-{4-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-amino]-phenyl}-1,3-dihydro-imidazol-2-on (0,20 g) in Dichlormethan (5 mL) wurde bei 0 °C mit Triethylamin (0,13 g) und Methansulfonsäurechlorid (0,1 mL) versetzt. Nach zwei Stunden wurden flüchtige Anteile entfernt und der Rückstand in Propionitril (5 mL) aufgenommen. Es wurde Imidazol (0,25 g) zugesetzt und für 6 Stunden auf 90 °C erwärmt. Flüchtige Anteile wurden entfernt und der Rückstand

durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 443,55 ($C_{26}H_{29}N_5O_2$); MS (ESI): 444 ($[M+H]^+$) als Hydrotrifluoracetat.

5 Beispiel 166

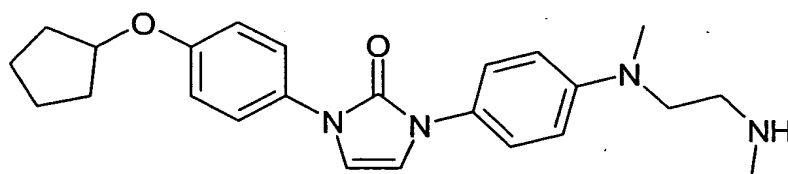
1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-(4-{methyl-[2-(2-methyl-imidazol-1-yl)-ethyl]-amino}-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on



Die Verbindung wurde wie im Beispiel 165 beschrieben nur unter Verwendung von 2-Methylimidazol hergestellt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 457,58 ($C_{27}H_{31}N_5O_2$); MS (ESI): 458 ($[M+H]^+$) als Hydrotrifluoracetat.

Beispiel 167

1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-{4-[methyl-(2-methylamino-ethyl)-amino]-phenyl}-1,3-dihydro-imidazol-2-on

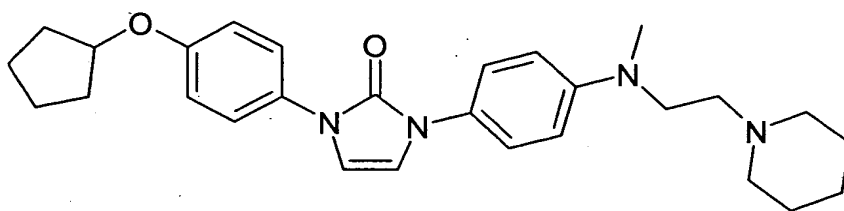


Die Verbindung wurde wie im Beispiel 165 beschrieben nur unter Verwendung von Methylamin (1 M in THF) hergestellt. Man erhielt so das Produkt mit dem

Molekulargewicht 406,53 ($C_{24}H_{30}N_4O_2$); MS (ESI): 407 ($[M+H]^+$) als Hydrotrifluoracetat.

Beispiel 168

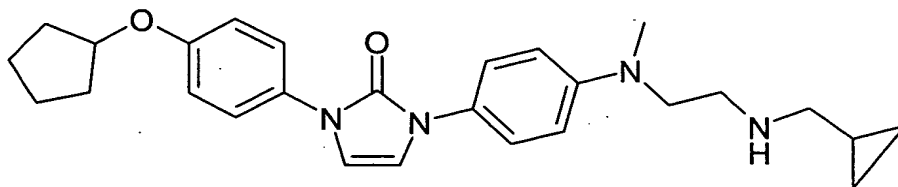
- 5 1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-{4-[methyl-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-amino]-phenyl}-1,3-dihydro-imidazol-2-on



- 10 Die Verbindung wurde wie im Beispiel 165 beschrieben nur unter Verwendung von Piperidin hergestellt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 460,62 ($C_{28}H_{36}N_4O_2$); MS (ESI): 461 ($[M+H]^+$) als Hydrotrifluoracetat.

Beispiel 169

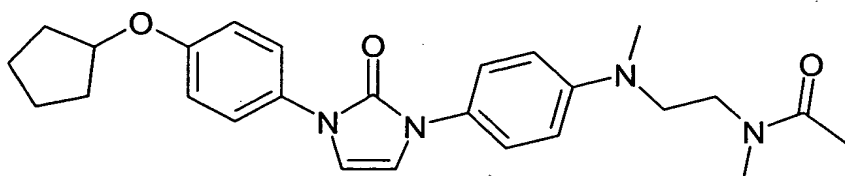
- 15 1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-(4-{[2-(cyclopropylmethyl-amino)-ethyl]-methyl-amino}-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on



Die Verbindung wurde wie im Beispiel 165 beschrieben nur unter Verwendung von Cyclopropylamin hergestellt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 446,60 ($C_{27}H_{34}N_4O_2$); MS (ESI): 447 ($[M+H]^+$) als Hydrotrifluoracetat.

Beispiel 170

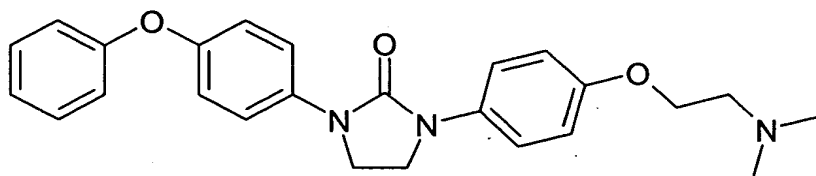
N-[2-({4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl]-phenyl}-methyl-amino)-ethyl]-N-methyl-acetamid



- 5 Eine Lösung von 1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-{4-[methyl-(2-methylamino-ethyl)-amino]-phenyl}-1,3-dihydro-imidazol-2-on (50 mg) in Dichlormethan (2 mL) wurde mit Triethylamin (25 mg) und Acetylchlorid (15 mg) versetzt. Nach 2 Stunden wurden flüchtige Anteile entfernt und der Rückstand durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 448,57
- 10 ($C_{26}H_{32}N_4O_3$); MS (ESI): 449 ($[M+H]^+$) als Hydrotrifluoracetat.

Beispiel 171

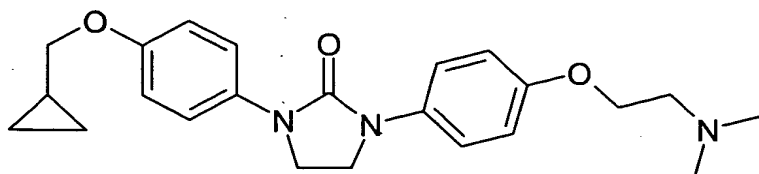
1-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-imidazolidin-2-on



- 15 Eine Lösung von 1-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-on (50 mg) in Ethanol (5 mL) wurde unter Stickstoff mit Palladium(II)hydroxid (20 mg) versetzt. Die Stickstoffatmosphäre wurde durch Wasserstoff ausgetauscht und die Mischung für 8 Stunden geschüttelt. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Man erhielt so das Produkt
- 20 mit dem Molekulargewicht 417,51 ($C_{25}H_{27}N_3O_3$); MS (ESI): 418 ($[M+H]^+$).

Beispiel 172

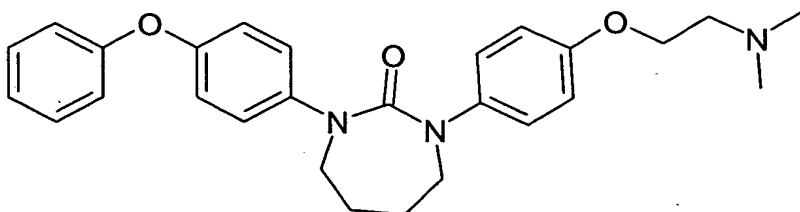
1-(4-Cyclopropylmethoxy-phenyl)-3-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-imidazolidin-2-on



- 5 Die Verbindung wurde wie im Beispiel 171 beschrieben durch Hydrierung von 1-(4-Cyclopropylmethoxy-phenyl)-3-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-1,3-dihydro-imidazol-2-on hergestellt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 395,51 ($C_{23}H_{29}N_3O_3$); MS (ESI): 396 ($[M+H]^+$).

10 Beispiel 173

1-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-imidazolidin-2-on



- Eine Lösung von 1-(4-Hydroxy-phenyl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-[1,3]diazepan-2-on (26 mg) wurde in THF (2 mL) gelöst und Natriumhydrid (80% in Öl, 3 mg) zugegeben. Nach 30 Minuten wurde 2-Dimethylaminoethylchlorid (Hydrochlorid, 11 mg) zugesetzt. Nach 16 Stunden wurde die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 445,57 ($C_{27}H_{31}N_3O_3$); MS (ESI): 446 ($[M+H]^+$).

1-(4-Hydroxy-phenyl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-[1,3]diazepan-2-on

- Die Verbindung wurde durch Hydrierung von 1-(4-Benzoyloxy-phenyl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3,4,7-tetrahydro-[1,3]diazepin-2-on analog der Vorschrift im Beispiel 171 hergestellt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 374,44 ($C_{23}H_{22}N_2O_3$); MS (ESI): 375 ($[M+H]^+$).

1-(4-Benzoyloxy-phenyl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-1,3,4,7-tetrahydro-[1,3]diazepin-2-on

- Eine Lösung von 1,3-Diallyl-3-(4-benzoyloxy-phenyl)-1-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff (145 mg) in Dichlormethan (2 mL) wurde bei 0 °C mit dem Grubbs-Katalysator versetzt. Nach 3 Tagen bei Raumtemperatur wurden flüchtige Anteile entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 462,55 ($C_{30}H_{26}N_2O_3$); MS (ESI): 463 ($[M+H]^+$).

1,3-Diallyl-3-(4-benzoyloxy-phenyl)-1-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff

- Eine Lösung von 1-Allyl-1-(4-benzoyloxy-phenyl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff (133 mg) in THF (3 mL) wurde bei -78 °C mit Kaliumhydrid (30% in Öl, 40 mg) versetzt. Nach 30 Minuten wurde Allylbromid (30 µL) zugesetzt. Nach 14 Stunden bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und eingeeengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 490,61 ($C_{32}H_{30}N_2O_3$); MS (ESI): 491 ($[M+H]^+$).

1-Allyl-1-(4-benzoyloxy-phenyl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff

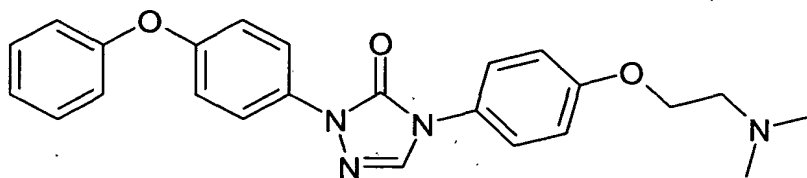
- 5 Eine Lösung von 4-Phenoxyanilin (155 mg) in Dimethylformamid (3 mL) wurde bei 0 °C mit Carbonyldiimidazol (136 mg) versetzt. Nach 30 Minuten wurde Allyl-(4-benzyloxy-phenyl)-amin (200 mg) zugesetzt und die Temperatur für 2 Stunden auf 80 °C erhöht. Nach weiteren 2 Stunden bei 120 °C wurde die Reaktionslösung nach dem Abkühlen direkt mittels präparativer HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 450,54 ($C_{29}H_{26}N_2O_3$); MS (ESI): 451 ($[M+H]^+$).

Allyl-(4-benzyloxy-phenyl)-amin

- 10 Eine Mischung von 4-Benzyloxyanilin (3,0 g), Allylbromid (1,27 mL), Kaliumcarbonat (4,2 g) und Dimethylformamid (15 mL) wurde für 3 Stunden auf 80 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch MPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 239,32 ($C_{16}H_{17}NO$); MS (ESI): 240 ($[M+H]^+$).

15 Beispiel 174

4-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(4-phenoxy-phenyl)-2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-on



- 20 Zu einer Lösung von Kaliumhydroxid (15 mg) in Methanol (20 mL) wurde 1-Formyl-2-(4-phenoxy-phenyl)-4-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-semicarbazid (60 mg) gegeben. Nach 4 Stunden bei Raumtemperatur wurde die Mischung für 24 Stunden auf 40 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde

getrocknet und eingeeengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 416,48 ($C_{24}H_{24}N_4O_3$); MS (ESI): 417 ($[M+H]^+$).

5 1-Formyl-2-(4-phenoxy-phenyl)-4-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-
semicarbazid

Zu einer Lösung von 1-Benzyliden-2-(4-phenoxy-phenyl)-4-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-semicarbazid (600 mg) in Tetrahydrofuran / Ethanol (1:1, 30 mL) wurden Palladium(II)hydroxid (60 mg) und Ameisensäure (4.6 g) zugesetzt. Die Mischung wurde für fünf Stunden zum Rückfluss erhitzt und dann filtriert. Das
10 Filtrat wurde eingeeengt und der Rückstand mittels HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 434,50 ($C_{24}H_{26}N_4O_4$); MS (ESI): 435 ($[M+H]^+$).

15 1-Benzyliden-2-(4-phenoxy-phenyl)-4-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-
semicarbazid

Zu einer Lösung von N-Benzyliden-N'-(4-phenoxy-phenyl)-hydrazin (50 mg) in Toluol (1 mL) wurde bei 0 °C Phosgen (20 % in Toluol; 0,091 mL) getropft. Nach 24 Stunden bei Raumtemperatur wurde 4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilin (31 mg) zugesetzt. Nach zwei Stunden wurden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt. Man
20 erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 494,60 ($C_{30}H_{30}N_4O_3$); MS (ESI): 495 ($[M+H]^+$).

N-Benzyliden-N'-(4-phenoxy-phenyl)-hydrazin

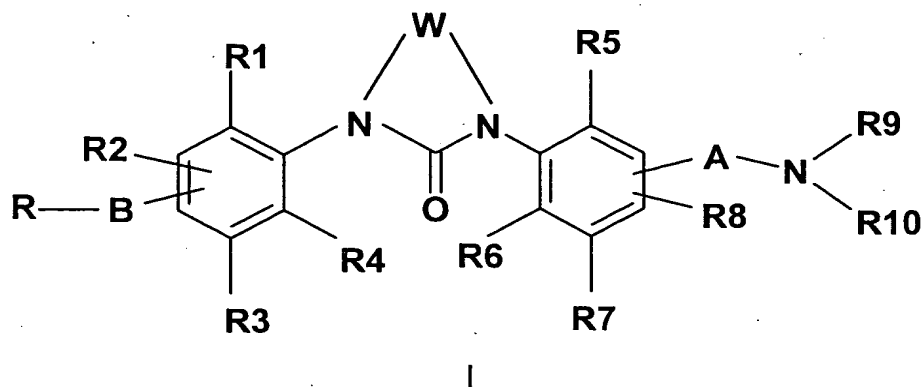
Eine Suspension von (4-Phenoxy-phenyl)-hydrazin (J. Org. Chem. 1956, 395; 1,5
25 g) in Methanol (10 mL) wurde mit Benzaldehyd (0,76 mL) versetzt und zum Rückfluss erhitzt. Die beim Abkühlen ausgefallenen Kristalle wurden abgesaugt.

Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 288,35 ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$); MS (ESI): 289 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Patentansprüche:

DEAV 2002/0052

1. Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten

- 10 R (C₁-C₈)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-
(C₁-C₄)-alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkinyl;
3-12 gliedriger mono-, bi- oder spirobicyclischer Ring, der ein oder
mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann
und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, NO₂,
15 CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, CON(R₁₁)(R₁₂), N(R₁₃)(R₁₄),
OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, N(R₁₅)CO(C₁-C₆)-Alkyl oder
COO-(C₁-C₆)-Alkyl tragen kann;

R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

20

- B eine Bindung oder ein Linker der aus ein oder zwei Resten aus der
Gruppe (C(R₁₉)(R₂₀))_i, C(OR₂₁)(R₂₂), O, N(R₂₃), S, SO, SO₂, CO
besteht;

25

- i 0, 1, 2, 3;

R19, R20, R21, R22, R23 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl;

5 R1, R2, R3, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, N(R24)(R25), SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R26)(R27), N(R28)CO(R29), N(R30)SO₂(R31), CO(R32);

R24, R25, R26, R27, R28, R30 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

R29, R31, R32 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl;

15 W -(CH₂)_n -, -CH=CH-, -CH=N-, -N=CH-;

n 2, 3, 4, 5;

20 R5, R6, R7, R8 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, N(R33)(R34), SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R35)(R36), N(R37)CO(R38), N(R39)SO₂(R40), CO(R41),
25 ein 5-7 gliedriger Heterocyclus mit 1-4 Heteroatomen aus der Gruppe O, N und S;

30 R33, R34 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

oder R33 und R34 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, wobei im Falle des 6-Rings eine CH₂-Gruppe durch O oder S ersetzt sein kann;

5 R35, R36, R37, R39 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

R38, R40, R41 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl;

10 A eine Kette -(C(R42)(R43))_m -, in der 0-2 Glieder ersetzt sein können durch ein Element aus der Gruppe O, S, N(R44), CO, SO₂;

m 0, 1, 2, 3, 4, 5;

R42, R43, R44 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl;

15

R9, R10 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, -(CH₂)₀ -R45, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, Aryloxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₈)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Alkynyl, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, -CO-(CH₂)₀ -R45, CO-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, CO-Aryloxy-(C₁-C₄)-alkyl, CO-(C₂-C₈)-Alkenyl, CO-(C₂-C₈)-Alkynyl; oder R9 und R10 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono-, bi- oder spirobicyclischen Ring welcher ausser dem Stickstoffatom 0 bis 4 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das

20

25 heterocyclische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, oxo, CO(R46), CON(R47)(R48), Hydroxy, COO(R49), N(R50)CO(C₁-C₆)-Alkyl, N(R51)(R52) oder SO₂CH₃;

30

R46, R47, R48, R49, R50, R51, R52 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

o 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R45 OH, CH(Aryl)₂, 3-12 gliedriger mono- oder bicyclischer Ring, der ein
 5 oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten
 kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br,
 J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, oxo, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-
 (C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-
 Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₈)-
 Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-
 10 Aryl, S-Aryl, N(R51)(R52), SO₂-CH₃ und COOH enthalten kann;

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

15 2. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß
 Anspruch 1.

3. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß
 20 Anspruch 1 und ein oder mehrere anorektische Wirkstoffe.

4. Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Anwendung als Medikament zur
 Prophylaxe oder Behandlung der Obesitas.

25

5. Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Anwendung als Medikament zur
 Prophylaxe oder Behandlung des Typ II Diabetes.

30

6. Verbindungen gemäß Anspruch 1 in Kombination mit mindestens einem weiteren anorektischen Wirkstoff zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung der Obesitas.

5

7. Verbindungen gemäß Anspruch 1 in Kombination mit mindestens einem weiteren anorektischen Wirkstoff zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung der des Typ II Diabetes.

10

8. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

15

9. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Gewichtsreduktion bei Säugetieren.

20

10. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung der Obesitas.

25

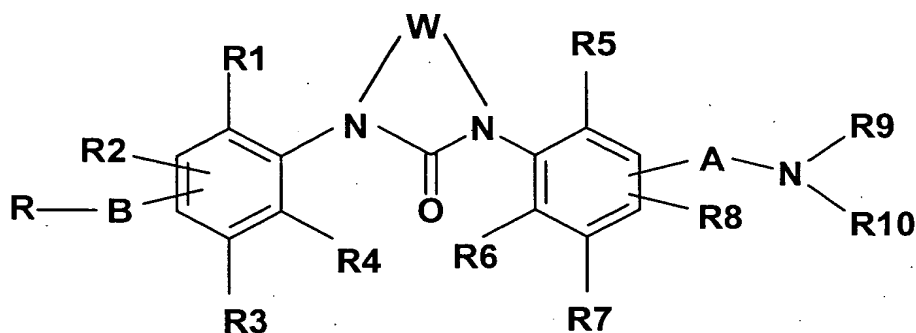
11. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung des Typ II Diabetes.

Substituierte Diarylheterocyclen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

5

Die Erfindung betrifft substituierte Diarylheterocyclen sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

10 Es werden Verbindungen der Formel I,



15

I

worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträglichen Salze und Verfahren zu deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Anorektika.